

## End of Result Set

Generate Collection

Print

L2: Entry 1 of 1

File: DWPI

Apr 25, 2000

DERWENT-ACC-NO: 1999-593870  
DERWENT-WEEK: 200031  
COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Elastase inhibitor for skin ageing prevention - has active ingredients or extracts of ginger, hydrolyzing almond, white birch and clove

PATENT-ASSIGNEE: KAO CORP (KAOS), KAO KK (KAOS)

PRIORITY-DATA: 1998JP-0283981 (October 6, 1998)

## PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 2000119189 A	April 25, 2000		004	A61K035/78
JP 2969451 B1	November 2, 1999		004	A61K035/78

## APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP2000119189A	October 6, 1998	1998JP-0283981	
JP 2969451B1	October 6, 1998	1998JP-0283981	

INT-CL (IPC): A61 K 7/00; A61 K 31/00; A61 K 35/78; A61 P 17/00; A61 P 43/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 2969451B

## BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - The inhibitor includes active ingredients or extracts of ginger, hydrolyzing almond, Sanguisorba officinalis, clove, rosae multiflorae fructus, hawthorn and a white birch. The inhibitor exhibits 25% or more of elastase suppression activity at a concentration of 5% or less.

USE - For suppressing skin ageing due to ultraviolet rays.

ADVANTAGE - Has outstanding elastase inhibitory effect and also excels in safety.

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 2969451B

## EQUIVALENT-ABSTRACTS:

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

DERWENT-CLASS: B04 D21

CPI-CODES: B04-A10; B14-D07C; B14-N17; B14-R05; D08-B09A;

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 1)

(11) 特許番号

第2969451号

(45) 発行日 平成11年(1999)11月2日

(24) 登録日 平成11年(1999)8月27日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

W

C

I I

K

W

7/00

7/00

請求項の数 2 (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-283981

(22) 出願日 平成10年(1998)10月6日

審査請求日 平成11年(1999)4月28日

(73) 特許権者 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 森脇 繁

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

(72) 発明者 辻 尚子

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

(72) 発明者 渋谷 祐輔

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外4名)

審査官 鶴見 秀紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エラスターゼ阻害剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ショウキョウ、加水分解アーモンド、ワレモコウ、チョウジ、エイジツ、セイヨウサンザシ及びシラカバから選ばれる植物、又はその抽出物、水蒸気蒸留物、圧搾物を有効成分とするエラスターゼ阻害剤。

【請求項2】 植物抽出物が、N-サクシニル-A1a-A1a-A1a-p-ニトロアニリドを基質とした酵素活性測定系において、蒸発残分換算で5%以下の濃度で25%以上の阻害活性を示すものである請求項1記載のエラスターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、特定の植物又はその抽出物等を有効成分とするエラスターゼ阻害剤に関する。

2

【0002】

【従来の技術】 近年老化に関する研究が進められ、皮膚老化の原因として、加齢、乾燥、酸化、太陽光(紫外線)等による影響が主な因子に挙げられている。皮膚老化は、皮膚真皮におけるコラーゲンやエラスチンの減少、ヒアルロン酸をはじめとするムコ多糖類の減少、紫外線による細胞の損傷等により認知される。

【0003】 このうちエラスチンは互いに架橋を作って組織の弾性に寄与しているが、紫外線暴露や加齢によりエラスチン破壊酵素であるエラスターゼの過剰発現によってエラスチンが変性、破壊することが、皮膚の弾力性低下につながると考えられている。したがってエラスターゼの活性を抑制することは、皮膚に弾力やハリを与え、皮膚の老化を防止するという点で重要である。このためこれまでエラスターゼの活性を抑制する物質の研

3

究がなされており、例えば1, 10-オルトフェナントロリンや、トウダイグサ(Euphorbiaceae)科のフィランサス(Phyllanthuss)属のメニラン(Menirum L.)の抽出物(特開平9-87136号公報)が、エラスターゼ阻害剤として知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前記のメニランの抽出物は抽出に長時間を要するとともにその効果はかならずしも十分ではなく、また1, 10-オルトフェナントロリンもエラスターゼ阻害活性はあるものの安全性面で問題を有していた。

【0005】したがって、本発明は、安全性に優れるとともに、優れたエラスターゼ阻害活性を有するエラスターゼ阻害剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、ショウキョウ、加水分解アーモンド、フレモコウ、チョウジ、エイジツ、セイヨウサンザシ及びシラカバから選ばれる植物、又はその抽出物、水蒸気蒸留物、圧搾物を有効成分とするエラスターゼ阻害剤を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で用いられるショウキョウは、ショウガ科(Zingiberaceae)のショウガ(Zingiber officinale Roscoe)の根茎である。加水分解アーモンドは、バラ科(Rosaceae)のアーモンド(Prunus amygdalus Batsch)の種子(甘へん桃)を酸又はアルカリ存在下で加水分解して得られる混合物である。フレモコウはバラ科(Rosaceae)のフレモコウ(Sanguisorba officinalis L.)の根及び根茎である。チョウジはフトモモ科(Myrtaceae)のチョウジ(Syzygium aromaticum Merrill et Perry (Eugenia caryophyllata Thunberg))のつぼみである。エイジツはバラ科(Rosaceae)のノイバラ(Rosa multiflora Thunberg)又はその近縁植物の果実である。セイヨウサンザシは、バラ科(Rosaceae)のセイヨウサンザシ(Craegus oxycantha L.)の地上部である。シラカバは、カバノキ科(Betulaceae)のヨーロッパシラカバ(Betula alba L.)の葉、樹皮及び木部である。これらの植物は、生薬としてあるいは食物として従来から用いられ、安全性に優れたものである。

【0008】本発明に用いられる加水分解アーモンド以外の上記植物抽出物とは、上記植物の粉砕物を、常温又は加温下に溶剤により抽出するか又はソックスレー抽出器等の抽出器具を用いて抽出することにより得られる各種溶媒抽出液、その希釈液、その濃縮液、あるいはその乾燥末を意味するものである。

【0009】本発明においては、植物そのものを用いてもよく、またその抽出物、水蒸気蒸留物、圧搾物を用いてもよい。抽出に用いる溶媒としては水、メタノール、

4

エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の鎖状及び環状エーテル類；シクロヘキサン等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；ポリエチレングリコール等のポリエーテル類；ヒリジン類などが挙げられ、これらは1種を単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。

【0010】また、加水分解アーモンドは、例えば以下の方法により得ることができる。すなわち、水及び又はメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等の1種又は2種以上の混合物、好ましくは水及び又はエタノールに、0.1〜20vol%の硫酸、塩酸、酢酸、リン酸等の酸、又は0.01〜1.0Nの水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを加えた混合物に、通常3〜100℃で浸漬したのち、不溶物を除去して得られる。その際、不溶物の除去は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ、又は硫酸、塩酸、酢酸、リン酸等の酸でpH7.0付近に調整したのち行うことが好ましい。

【0011】これらの抽出物は、液々分配、加溶媒不溶物の除去等の技術により、上記抽出物から不活性な夾雑物を除去し、さらに必要により公知の方法で脱臭、脱色等の処理を施してから用いてもよい。さらに適当な分離手段、例えばゲル濾過、クロマトグラフィー、精密蒸留等により活性の高い画分を分画して用いることもできる。

【0012】植物の水蒸気蒸留物は、植物又は上記で得られた抽出物を常法に従って水蒸気蒸留したものである。植物の圧搾物は、植物を常法に従って圧搾したものである。

【0013】本発明において用いる植物抽出物は、N-サクシニル-A1a-A1a-A1a-p-ニトロアニリドを基質とした酵素活性測定系において、蒸発残分換算で、5%以下の濃度で25%以上の阻害活性を示すことが好ましい。上記測定系において、培養ヒト線維芽細胞から0.1%トリトン・X-100、0.2M トリス-塩酸緩衝液(pH8.0)で抽出した酵素液を用いて、25%以上の阻害活性を示すことが特に好ましい。

【0014】本発明のエラスターゼ阻害活性への上記植物抽出物の配合量は、エラスターゼ阻害活性の観点から全組成に対して、蒸発残分換算で0.00001〜10重量% (以下単に%で表す)が好ましく、0.0001〜5%が特に好ましい。

【0015】本発明のエラスターゼ阻害剤は、エラスチンの変性、過剰生成等による種々の症状・疾患(例えば

5

皮膚の弾力やはりの改善、むだ毛の抑制、炎症の改善、狼瘡や乾癬の治療、リュウマチ関節炎の治療、呼吸器系疾患（肺気腫、肺線維症、肺炎、気管支炎、気管支拡張症、喘息等）の改善、循環器系疾患（動脈硬化、動脈炎、心筋梗塞等）の治療、腎不全、肝不全の改善、歯周炎の改善、臓器移植拒絶反応の抑制等の目的で皮膚外用剤、経口剤、注射剤等として投与することができる。

【0016】又、本発明のエラスターゼ阻害剤には、上記有効成分以外に、通常配合される成分（例えば、精製水、アルコール、キレート剤、各種油剤、界面活性剤、乳化剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、溶剤、薬効成分、粉体、色素、香料等を配合できる。又、本発明のエラスターゼ阻害剤には、必要に応じて既存のエラスターゼ阻害剤、角化改善剤、紫外線吸収剤、紫外線防御剤、コラーゲン、保湿剤、抗炎症剤、抗酸化剤等を配合できる。

【0017】本発明のエラスターゼ阻害剤は、常法により種々の形態にすることができるが、ローション状、乳液状、クリーム状、軟膏状、スティック状、有機溶媒や精製水等による溶液状、パック状、ゲル状等とするのが好ましい。

【0018】

【実施例】植物抽出物の配合量は、蒸発残分の値で示した。

【0019】製造例1 ショウキョウ抽出物の製造  
ショウキョウを細切し、その50gに50vol%エタノール500mlを加え、室温で2日間浸漬した。これをろ過し、ショウキョウ抽出液を得た。このショウキョウ抽出液を濃縮したところ、その蒸発残分は2.59gであった。

【0020】製造例2 加水分解アーモンド抽出物の製造

アーモンド50gを5vol%硫酸溶液により抽出し、1N水酸化ナトリウム溶液にてpH7.0に調整した後、不溶分を除去し、蒸発残分が2.1%の加水分解アーモンド抽出物1kgを製造した。

【0021】製造例3 ワレモコウ抽出物の製造  
ワレモコウ（地榆）を細切し、その50gに水500mlを加え、室温で2日間浸漬した。これをろ過し、ワレモコウ抽出液を得た。このワレモコウ抽出液を濃縮したところ、その蒸発残分は2.68gであった。

【0022】製造例4 チョウジ抽出物の製造  
チョウジ（丁子）を細切し、その50gに95vol%エタノール500mlを加え、室温で2日間浸漬した。これをろ過し、チョウジ抽出液を得た。このチョウジ抽出液を濃縮したところ、その蒸発残分は1.46gであった。

【0023】製造例5 エイジツ抽出物の製造  
エイジツを細切し、その50gに水500mlを加え、室温で2日間浸漬した。これをろ過し、エイジツ抽出液を

6

得た。このエイジツ抽出液を濃縮したところ、その蒸発残分は2.28gであった。

【0024】製造例6 セイヨウサンザシ抽出物の製造  
セイヨウサンザシを細切し、その50gに50vol%エタノール500mlを加え、室温で2日間浸漬した。これをろ過し、セイヨウサンザシ抽出液を得た。このセイヨウサンザシ抽出液を濃縮したところ、その蒸発残分は3.09gであった。

【0025】製造例7 シラカバ抽出物の製造  
シラカバを細切し、その50gに50vol%エタノール500mlを加え、室温で2日間浸漬した。これをろ過し、シラカバ抽出液を得た。このシラカバ抽出液を濃縮したところ、その蒸発残分は3.13gであった。

【0026】試験例1 培養ヒト繊維芽細胞のエラスターゼ活性抑制試験

大日本製薬社より市販されている正常ヒト繊維芽細胞を10%牛胎児血清を含むDME培地で継代培養し、本試験に供した。ラバーボリスマンを用いてシャーレからはがした細胞を、生理食塩水に浮遊させ、低速の遠心分離器を使って細胞を集め、生理食塩水で3回洗浄した。細胞は、0.1% Triton X-100/0.2M Tris-HCl buffer (pH8.0) に浮遊させ超音波破碎し、酵素液とした。酵素活性測定のための基質には12.5mM N-Suc-(Ala)<sub>3</sub>-p-ニトロアニリドを用いた。酵素液に製造例1～7で得られた植物抽出物をそれぞれ添加し、表1の評価濃度となるように調整した酵素液+植物抽出物100 $\mu$ lに該基質1 $\mu$ l添加して、37℃で1時間反応させ、5 $\mu$ lの酢酸を加えて反応を停止させた。生成したニトロアニリン量は分光光度計で405nmにおける吸光度を測定しエラスターゼ活性抑制率を測定した。結果を表1に示す。

【0027】

【表1】

植物抽出物	評価濃度	エラスターゼ阻害率(%)
ショウキョウ	1%	52.6 $\pm$ 2.5
加水分解アーモンド	1%	76.3 $\pm$ 0.9
ワレモコウ	1%	82.0 $\pm$ 10.3
チョウジ	1%	33.5 $\pm$ 2.2
エイジツ	1%	60.5 $\pm$ 1.5
セイヨウサンザシ	1%	40.2 $\pm$ 1.2
シラカバ	1%	29.7 $\pm$ 9.8

【0028】各植物抽出物は顕著なエラスターゼ活性阻害作用を有していることがわかった。

【0029】

【発明の効果】本発明のエラスターゼ阻害剤は優れたエラスターゼ活性阻害作用を有し、かつ安全性にも優れたものである。

【要約】

7

8

【課題】 優れたエラスターゼ阻害活性を有するとともに、安全性に優れたエラスターゼ阻害剤の提供。

【解決手段】 ショウキョウ、加水分解アーモンド、ワ

レモコウ、チョウジ、エイジツ、セイヨウサンザシ及びシラカバから選ばれる植物、又はその抽出物、水蒸気蒸留物、圧搾物を有効成分とするエラスターゼ阻害剤

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F 1

A 6 1 K 31/00

6 1 7

A 6 1 K 31/00

6 1 7

6 4 3

6 4 3 C

(72)発明者 楠奥 比呂志

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社  
研究所内

(56)参考文献 Ann Pharm Fr, vol.  
48, no. 6, p 335-35340, 1990

(72)発明者 金澤 聡

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社  
研究所内

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>6</sup>, DB名)

A61K 35/78

A61K 7/00

B I O S I S ( D I A L O G )

C A ( S T N )